

Les lymphomes non hodgkiniens : apports considérables de l'immunothérapie

Non hodgkin's lymphomas : a major breakthrough with immunotherapy

R. Firescu¹, K. Muylle², M. Roelandts³, A. de Wind⁴, C. Moerman⁵, M. Lemort⁵, A. Kentos⁶, N. Meuleman¹ et D. Bron^{1,6}

Services ¹d'Hématologie clinique, ²de Médecine nucléaire, ³de Radiothérapie, ⁴d'Anatomopathologie, ⁵d'Imagerie médicale, Institut J. Bordet, ⁶d'Hématologie clinique, Hôpital Erasme

RESUME

Les lymphomes non hodgkiniens représentent le groupe d'hémopathies malignes où l'immunothérapie a permis des avancées spectaculaires ces dix dernières années. Parallèlement, la nouvelle classification de l'O.M.S., basée sur l'immunologie de la tumeur, son degré de différenciation et ses anomalies cytogénétiques, permet enfin de mieux identifier chaque lymphome et de comparer des populations homogènes dans les études cliniques. L'augmentation des lymphomes non hodgkiniens liée au vieillissement de la population et à d'autres facteurs encore à préciser, en fait un véritable défi thérapeutique pour demain. Nous avons tenté de rassembler les dernières données thérapeutiques en mettant l'accent sur l'apport de la (radio-) immunothérapie et des greffes de cellules souches hématopoïétiques.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 83-92

ABSTRACT

Non hodgkin's lymphomas are a group of haematological malignancies in which spectacular progress has been made over the last ten years thanks to immunotherapy. Furthermore, the new WHO classification, based upon tumour immunology, the degree of tumour differentiation and cytogenetic abnormalities, has finally improved identification of each lymphoma and has enabled comparison of homogeneous populations between different clinical studies. The increase in the incidence of non hodgkin's lymphoma is related to the aging of the population and to other factors that are yet to be elucidated - a real challenge for the future. We have tried to offer an overview of the latest therapeutic advances, with a focus on (radio-) immunotherapy and haemopoietic stem cell transplantation.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 83-92

Key words : non hodgkin's lymphoma, rituximab, radioimmunotherapy, stem cell transplantation

INTRODUCTION (Tableaux 1a et 1b)

La classification O.M.S. a définitivement remplacé la " REAL CLASSIFICATION " (*Revised European American Classification of Lymphoid neoplasms*), proposée par un groupe international d'experts en pathologie en 1994.

Cette classification O.M.S. associant les caractéristiques morphologiques, cytogénétiques,

l'immunophénotypage, et les aspects cliniques a permis d'identifier des nouvelles entités anatomo-cliniques auparavant sous-évaluées comme le lymphome anaplasique, le lymphome primaire médiastinal de type B et surtout de donner une liste de pathologies bien identifiées permettant une meilleure comparaison des essais thérapeutiques. Cette classification O.M.S. qui inclut en outre les pathologies néoplasiques myéloïdes et histiocytiques est devenue la référence pour les pathologistes et les cliniciens¹.

Tableau 1a : WHO classification of b-cell lymphomas¹.

B-cell neoplasms

- I. Precursor B-cell neoplasm : precursor B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma
- II. Peripheral B-cell neoplasms
 1. B-cell chronic lymphocytic leukaemia/prolymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma
 2. Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma
 3. Mantle cell lymphoma
 4. Follicle centre lymphoma, follicular
Provisional cytologic grades : I (small-cell), II (mixed small- and large-cell), IIIA (large-cell, CD 10+)
 5. Marginal zone B-cell lymphoma
Extranodal (MALT type ± monocytoid B cells)
Nodal (± monocytoid B cells)
Splenic marginal zone lymphoma (± villous lymphocytes)
 6. T-cell rich B-cell lymphomas
 7. Hairy cell leukaemia
 8. Plasmablastic lymphoma
 9. Diffuse large B-cell lymphoma + Follicular grade IIIB
Subtype : primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma, primary cutaneous B-cell lymphoma (leg), CNS, ALK+
 10. Burkitt's lymphoma
 11. High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like

Tableau 1b : La classification WHO des lymphomes T.

T-cell and putative NK-cell neoplasms

- I. Precursor T-cell neoplasm : precursor T-lymphoblastic lymphoma / leukemia
- II. Peripheral T-cell and NK-cell neoplasms
 1. T-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia
 2. Large granular lymphocyte leukemia (LGL)
T-cell type - NK-cell type
 3. Mycosis fungoides / sezary syndrome
 4. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified
Provisional cytologic categories : medium sized cell, mixed medium and large cell, lymphoepithelioid cell
Hepatosplenic y 8 T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma
 5. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AILD)
 6. Angiocentric lymphoma
 7. Intestinal T-cell lymphoma (± enteropathy associated)
 8. Adult T-cell lymphoma/leukemia (ATL/L)
 9. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), CD 30+, T- and null cell types

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC 2008. Blood 2009 ; 114 : 937-51

INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL (IPI)

L'hétérogénéité observée en termes de survie au sein de chaque sous-groupe histologique a fait prendre conscience de l'importance de déterminer des facteurs pronostiques indépendants de l'histologie. Seize pays coopérateurs ont analysé les données de plus de 3.000 malades et identifié, après analyse multiparamétrique, cinq facteurs significatifs : l'âge, le stade, le " *Performance Status* " (PS), l'infiltration extranodale et le taux sérique de LDH. Ces facteurs et leur valeur pronostique en termes de réponse et de survie, après traitement à base d'anthracycline pour un lymphome agressif, sont résumés dans les tableaux 2a et 2b.

Ils définissent 4 groupes pronostiques (faible, intermédiaire faible, intermédiaire élevé et risque élevé)¹.

L'intérêt de cet index pronostique international (IPI) - aussi adapté à l'âge (aa IPI) - s'est rapidement imposé dans la communauté médicale car il permet de proposer des stratégies thérapeutiques adaptées et de comparer les essais thérapeutiques entre eux.

Cet index pronostique international (IPI) a été revu grâce à l'arrivée sur le marché du rituximab (R-IPI) et IPI reste le standard dans la pratique courante (ASH 2010-).

Il existe toutefois d'autres facteurs pronostiques intéressants qui n'ont vraisemblablement pas pu être pris en compte dans l'IPI par manque de disponibilité des données. Il s'agit entre autres de l'index de prolifération tumorale (Ki-67), de l'absence d'expression des molécules du système d'histocompatibilité majeur (essentielle dans la reconnaissance par notre système immunitaire) ou de l'expression de mutations génétiques (BCL-2, P53, BCL-6, etc.).

Cet index pronostique a aujourd'hui été adapté aux lymphomes folliculaires (FLIPI-2), révisé en 2009 (tableau 3a)⁵ et aux lymphomes du manteau (MIPI) (tableau 3b)⁶.

EVALUATION DE L'EXTENSION DU LYMPHOME

L'arrivée de la TEP (tomographie à émission de positrons) et particulièrement de la TEP associée au scanner (tomographie axiale computerisée) a révolutionné le " *staging* " des lymphomes. Elle permet d'obtenir une information " fonctionnelle " des masses / ganglions détectés au scanner classique². Plusieurs études cliniques ont confirmé la valeur pronostique d'une TEP négative après le traitement. A l'exception des lymphomes avec une faible activité proliférative (lymphome de la zone marginale, lymphomes cutanés type B et T), son impact dans la définition de la rémission complète est déjà entériné dans les critères de Cheson³. Plusieurs protocoles cliniques en cours étudient la valeur pronostique d'une TEP négative après deux/quatre cures de traitement.

TRAITEMENT DES LYMPHOMES INDOLENTS

Traitement des lymphomes folliculaires

Parmi les lymphomes indolents, le plus fréquent est le lymphome folliculaire (22 % des lymphomes non hodgkiniens).

Ce lymphome exprime les antigènes membranaires CD 10, CD 20, CD 79b, FMC7 et la translocation t(14-18).

Le traitement de première ligne des lymphomes folliculaires est déterminé principalement par les facteurs pronostiques (FLIPI) de la maladie, mais aussi par les plaintes du patient et le volume tumoral.

Tableau 2a : Lymphomes non hodgkiniens. Facteurs pronostiques définissant l'index pronostique international (IPI) (d'après référence 1).

- LDH > N
- ECOG Performance status > 1
- Stades 3 - 4
- Infiltration extranodulaire > 1
- Age > 60 ans

lymphome est au stade III ou IV, la survie médiane des lymphomes folliculaires asymptomatiques peut encore être supérieure à 10 ans. Il est important d'identifier ces malades dits "à faible risque" car on est en droit de proposer à ces patients une attitude de type "expectative armée"⁸. Certains patients présenteront des rémissions spontanées, d'autres resteront en observation durant plus de 5 ans en moyenne. Un traitement par rituximab est

Tableau 2b : Réponse au traitement et survie des malades atteints de LNH agressif selon l'index pronostique international, à partir de la série de 2.031 malades ayant servi à son établissement.

Groupes pronostiques	Nombre de facteurs pronostiques	Répartition des malades (%)	Taux de RC (%)	Survie sans rechute à 5 ans (%)	Survie globale à 5 ans (%)
Faible	0-1	35	87	70	73
Intermédiaire - faible	2	27	67	50	51
Intermédiaire - élevé	3	22	55	49	43
Elevé	4-5	16	44	40	26

Tableau 3a : Score FLIPI-2 pour les lymphomes folliculaires⁵.

Nombre de facteurs de risque	Score FLIPI-2	Proportion de patients (%)	Survie générale	
			à 5 ans (%)	à 10 ans (%)
0 ou 1	Faible	36	91	79
2	Intermédiaire	37	69	51
3 ou plus	Elevé	27	51	20

Facteurs affectant la survie :
 Age > 60 ans
 Stade Ann Arbor III-IV
 Nombre de sites ganglionnaires > 6
 Bêta 2 microglobuline > N
 Hémoglobine < 12 g/dl

utilisé dans cette population à faible risque mais sans bénéfice évident sur la survie globale.

Le patient dit "à haut risque" est mieux défini par les critères GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) - stade II, signes B, LDH > N, β 2 microglobuline > N, masse > 7 cm, 3 nodules > 3 cm, splénomégalie, compression, effusion- ou FLIPI 2 (tableau 3a).

Solal-Celigny et coll. ont démontré le bénéfice de l'interféron alpha (IFN- α) seul ou associé à une combinaison de chimiothérapies à base de doxorubicine pour les lymphomes folliculaires nécessitant la mise en route d'un traitement⁹. Cette étude randomisée a révélé pour la première fois le bénéfice en termes de réponse mais aussi de survie globale.

L'immunothérapie par le rituximab (anticorps monoclonal anti-CD 20) est généralement administrée à la dose de 375 mg/m²/semaine x 4, mais combinée à une polychimiothérapie de type CHOP, l'effet est encore plus spectaculaire : jusqu'à 100 % de réponses objectives¹⁰. D'autres chimiothérapies combinées au rituximab sont également utilisées (tableau 4).

Tableau 3b : Mantle cell pronostic index⁶.

Points	Age	ECOG / PS	LDH	Leucocytes (10 ⁶ /l)
0	< 50	0 - 1	< 0,67	< 6.700
1	50 - 59	-	0,67 - 0,99	6.700 - 9.999
2	60 - 69	2 - 4	1,0 - 1,49	10.000 - 14.999
3	≥ 70	-	≥ 1,5	≥ 15.000

Chaque patient peut avoir un maximum de 11 points dérivés de chacun des 4 paramètres. Les patients avec 0 - 3 points sont classifiés comme "faible risque", 4 - 5 points "risque intermédiaire" et ≥ 6 points "haut risque"

Les lymphomes folliculaires sont particulièrement sensibles à la radiothérapie et les stades limités (I ou II *non bulky*) sont généralement traités par radiothérapie avec 50 % (65 % pour les CS I et 25 % pour les CS II) de survie sans rechute à 10 ans⁷. Les études qui ont combiné chimiothérapie et radiothérapie à un stade limité augmentent parfois la survie sans rechute mais restent sans impact sur la survie globale. Lorsque le

Tableau 4 : Principaux schémas de chimiothérapie administrés dans les lymphomes indolents.

CPA	100 mg	PO	continu x 6 mois
Rituximab	375 mg/m ²	IV	J1, J8, J15, J22
CPA	400 mg/m ²	PO	J1 à J5
VCR	1,4 mg/m ²	IV	J1
PDN	60 mg/m ²	PO	J1 à J5
CPA	750 mg/m ²	IV	J1
VCR	1,4 mg/m ²	IV	J1
ADR	50 mg/m ²	IV	J1
PDN	60 mg/m ²	PO	J1 à J5
Fludarabine	25 mg/m ²	IV	J1 à J5

Tableau 5 : Etudes randomisées utilisant rituximab + chimiothérapie dans les lymphomes folliculaires.

Références	Patients dans chaque strate FLIPI, % faible, intermédiaire, élevé	Age médian (années)	Follow-up (mois)	Survie sans progression médiane dans le bras de contrôle (mois)	Survie sans progression dans le bras expérimental (mois)	Survie sans progression estimée dans le bras expérimental (%)	Amélioration de la survie générale
Marcus <i>et al.</i>	19/41/40	52	53	15 (CVP)	34 (R-CVP)	50 (à 3 ans)	Oui
Hiddemann* <i>et al.</i>	14/41/45	55	18	31 (CHOP)	Pas atteint (R-CHOP)	80 (à 2 ans)	Oui
Herold† <i>et al.</i>	7/37/56	59	47	29 (CHOP)	Pas atteint (R-MCP)	71 (à 4 ans)	Oui
Salles‡ <i>et al.</i>	19/35/46	61	60	35 (CHVP+I)	Pas atteint (R-CHVP+I)	53 (à 5 ans)	Oui (chez les patients à haut risque)

CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone ; R-CVP : rituximab + CVP ; CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ; MCP : mitoxantrone, chlorambucil, et prednisone ; CHVP+I : cyclophosphamide, doxorubicine, teniposide et prednisone + interféron.

*CHOP ou R-CHOP suivi par autogreffe ou interféron.

†MCP and R-MCP avec consolidation par l'interféron.

‡CHVP associé à l'interféron : 12 cycles dans le bras contrôle arm *versus* 6 cycle pour le rituximab.

Quatre études randomisées (tableau 5) révèlent une supériorité du schéma combiné (R + chimio) en termes de rémission complète et de survie sans rechute¹¹⁻¹⁴. Une méta-analyse comprenant ces 4 études confirme également un bénéfice en survie.

Le rôle du traitement de maintenance par rituximab a été démontré actuellement chez des patients présentant un lymphome non hodgkinien folliculaire en 2^{ème} rémission complète ou partielle. Récemment l'étude PRIMA du GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) pour les patients en 1^{ère} rémission après le rituximab en induction vient de démontrer une amélioration en termes de survie sans progression à 2 ans (données non publiées, 2010).

Les traitements de rattrapage dans les lymphomes indolents comprennent les analogues des purines (fludarabine, 2CDA = cladribine) seuls ou combinés à d'autres chimiothérapie (FND = fludarabine, mitoxantrone, dexaméthasone, FC = fludarabine, cyclophosphamide) avec des réponses objectives qui varient de 30 à 90 % selon les études mais pas de bénéfice clair en survie globale.

Les nouvelles approches thérapeutiques s'intéressent à l'immunothérapie par anticorps monoclonaux chimériques ou murins couplés à un radio-isotope (RIT = Radio Immuno Thérapie).

L'anticorps monoclonal le plus utilisé est l'anti-CD 20, un anticorps dirigé contre un antigène transmembranaire stable, exprimé à la surface de 90 % des lymphomes B (IDEC C2B8), couplé à l'Yttrium 90. Cette approche par RIT permet d'obtenir jusqu'à 80 % de réponse dont 50 % de réponse complète chez des patients prétraités¹⁵. Les résultats semblent d'autant meilleurs que des doses myéloablatives d'anticorps radiomarqués - suivies d'une réinfusion de

cellules souches médullaires autologues - sont administrées aux patients¹⁶. Cette approche a également été utilisée en consolidation chez des patients en 1^{ère} rémission complète ou partielle. La survie sans progression est significativement améliorée (36 vs 13 mois) mais le bénéfice en termes de survie n'est pas démontré (FIT trial).

La bendamustine (Treanda®, Ribomustin®), un dérivé de la méchloréthamine a été introduite dans le traitement des lymphomes indolents seul ou avec rituximab après rechute ou maladie réfractaire avec une réponse globale de 84 % , dont 29 % de réponses complètes et une survie sans progression de 9,7 mois¹⁶. Des études en cours testent l'association rituximab-bendamustine ± bortezomib.

Toutefois, devant ce tableau de rechutes continues même après chimiothérapie intensive et autogreffe de cellules souches, certains auteurs ont avancé l'autogreffe en 1^{ère} consolidation, mais sans amélioration de la survie globale. Le rôle de la purge *ex vivo* par anti-CD 20 n'est pas démontré (CUP trial) mais les patients en rémission complète, greffés avec une moelle PCR négative, ont une survie sans rechute prolongée¹⁷. Il est donc recommandé de greffer ces patients avec des cellules souches hématopoïétiques purgées *in vivo* après obtention d'une rémission complète moléculaire¹⁸. Pour les patients jeunes en rechute précoce, l'autogreffe ou la greffe allogénique restent une attitude raisonnable.

Traitement des MALTomes

Les lymphomes du " MALT " (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) requièrent une attention particulière car ils sont souvent extranodaux avec une infiltration gastrique comme localisation la plus fréquente. Ils appartiennent au groupe des lymphomes de la zone

marginale qui comprend aujourd'hui 3 entités :

- a) les lymphomes de type " MALT " extranodaux ;
- b) les lymphomes nodaux de la zone marginale ;
- c) les lymphomes spléniques villeux primitifs.

Ces lymphomes expriment les antigènes de surface CD 20, CD 22, CD 79b. Dans les lymphomes gastriques, l'*Helicobacter pilori* (HP) joue un rôle prépondérant par la stimulation antigénique chronique et l'inflammation chronique qui peut induire le développement d'un lymphome type " MALToma " d'abord polyclonal et ensuite monoclonal avec acquisition d'anomalies cytogénétiques [tris 3, t(11;18)].

Lorsque le lymphome est limité à la muqueuse, l'éradication de l'HP par des antibiotiques adéquats (tableau 6) permet d'induire une rémission complète du lymphome, mais à ce jour, il est impossible de parler de guérison vu le manque de recul avec ces traitements. Des endoscopies - biopsies répétées sont indispensables pour suivre ces patients qui, en cas de résistance ou de rechute, peuvent être guéris par radiothérapie locorégionale (30 Gy en 4 semaines). Le rôle de la chirurgie reste controversé.

Pour les stades disséminés, il n'existe pas de recommandations claires. Les alkylants, l'immunothérapie par rituximab, une combinaison de ces deux approches ou des analogues de purines (fludarabine, cladribine) sont autant de possibilités thérapeutiques qui permettent un bon contrôle de la maladie. Un groupe international (l'IESLG) teste actuellement trois de ces approches prospectivement avec une amélioration de la survie sans progression pour les lymphomes extranodaux de la zone marginale en combinant le rituximab et le chlorambucil mais l'effet sur la survie globale nécessite un recul plus important (ASH 2010).

Concernant les " maltomes " à localisation non gastrique (orbite, thyroïde, glande salivaire, poumons, peau, etc.), d'autres pathogènes doivent être recherchés (*Borrelia*, *Chlamydomypha psittaci*, *Campylobacter jejuni*, HCV, etc.). La maladie est le plus souvent indolente mais les rechutes sont fréquentes. La radiothérapie, lorsqu'elle est permise, est une bonne alternative thérapeutique (25-35 Gy). Ces lymphomes sont aussi très sensibles à la RIT mais le remboursement n'est pas possible en Belgique pour l'instant. Lorsqu'un germe est identifié, le traitement

antibiotique s'impose dans un premier temps. En cas d'échec, les monochimiothérapies associées ou non au rituximab restent le traitement de choix en première ligne¹⁹.

La forme splénique du lymphome de la zone marginale touche souvent des femmes plus âgées. La splénectomie est le traitement de choix et permet de contrôler la maladie pendant plusieurs années. Les alkylants et la fludarabine sont également actifs. L'éradication des germes identifiés (HCV, HP) doit rester une priorité.

La forme nodale du lymphome de la zone marginale est traitée si nécessaire par monochimiothérapie et/ou rituximab à présent non remboursé en Belgique.

Traitement des mycosis fongoïdes

Le mycosis fongoïde (MF) est le plus fréquent des lymphomes indolents à cellules T. Ces lymphomes expriment les antigènes de surface CD 3, CD 4, CD 7, CD 52. Le stade de la maladie est établi selon une classification propre aux lymphomes T cutanés qui tient compte de l'extension cutanée, du type de lésions cutanées, de la présence de ganglions ou d'autres organes envahis (tableau 7). Les MF étendus mais sans atteintes ganglionnaires sont généralement traités par PUVA thérapie associée ou non à l'interféron, radiothérapie localisée ou bain d'électrons,

Tableau 6 : Antibiotiques recommandés dans le traitement de l'*Helicobacter pilori*.

Schéma européen		
Oméprazole	20 mg x 2/j	J1-J10
Bismuth subcitrate	120 mg/j	J1-J10
Tétracycline	500 mg/j	J1-J10
Metronidazole	500 mg x 3/j	J1-J10
Schéma américain		
Oméprazole	20 mg x 2/j	J1-J14
Amoxicilline	500 mg x 2/j	J1-J14
Clarithromycine	500 mg x 2/j	J1-J14

Tableau 7 : Classification TNM des lymphomes cutanés à cellules T.

Classification		Description
T	T1	Lésions, plaques ou papules < 10 % de la surface
	T2	Lésions, plaques ou papules > 10 % de la surface
	T3	Présence d'une ou plusieurs tumeurs cutanées
	T4	Erythrodermie
N	N0	Cliniquement normaux, non atteints histologiquement
	N1	Cliniquement anormaux, non atteints histologiquement
	N2	Cliniquement normaux, atteints histologiquement
	N3	Cliniquement anormaux, atteints histologiquement
B	B0	Absence de cellules atypiques circulantes
	B1	Présence de cellules atypiques circulantes
M	M0	Absence d'atteinte histologique
	M1	Présence d'une atteinte histologique
Stades	TNM Classification	Survie globale / 5 ans (%)
IA	T1 N0 M0	> 95
	T2 N0 M	75 - 85
IIA	T1-2 N1 M0	50 - 75
	T3 N0-1 M0	40 - 65
IIIA	T4 N0 M0	40 - 55
	T4 N1 M0	40 - 55
IVA	T1-4 N2-3 M0	15 - 40
	T1-4 N2-3 M1	0 - 15

photophérèse, topiques locaux de stéroïdes ou de moutarde azotée. Le méthotrexate à faible dose (25 mg/sem PO) et le bexarotène (4 x 75 mg/J PO) sont utilisés pour les stades IIB. Les atteintes ganglionnaires et/ou viscérales seront traitées par polychimiothérapie (CHOP-like) ou analogues de purines (fludarabine, 2CDA) mais les durées de réponse à ce stade sont d'environ 12 mois. Plusieurs molécules très prometteuses sont actuellement en phase II – III dans le traitement des *Mycosis fungoides* : les inhibiteurs d'histone déacétylase (vorinostat, romidepsin), les anticorps monoclonaux chimériques ou humanisés anti-CD52 (alemtuzumab) ou anti-CD4 et le lénalidomide (Revlimid®). Les chimiothérapies intensives suivies d'autogreffe et éventuellement d'allogreffe sont aujourd'hui réservées aux patients réfractaires, mais les premiers patients greffés suggèrent un potentiel curatif de l'allogreffe dans ces lymphomes T²⁰.

TRAITEMENT DES LYMPHOMES AGRESSIFS

Lymphomes diffus B à grandes cellules (DLBCL)

Ce type de lymphome est le plus fréquent des LNH (35 %). Il exprime le CD 20, CD 22, CD 79b, FMC7. Lorsque le lymphome est localisé (stade I ou II *non bulky* de Ann Arbor), le traitement recommandé est de 3 cures de ACVBP suivi d'une consolidation selon le schéma du GELA²¹ ; en effet, une étude a démontré la supériorité de ce traitement comparé à 3 cures de CHOP suivies de radiothérapie avec 90 % (*versus* 81 %) de survie globale et 82 % (*versus* 74 %) de survie sans rechute à 5 ans. La radiothérapie seule ne dépasse pas 50 % de guérison ; elle n'est donc pas recommandée dans les stades localisés. Les localisations testiculaires, même si elles sont le plus souvent localisées, ont un pronostic plus sombre et un risque accru d'infiltration méningée. Ces patients

doivent recevoir en outre une radiothérapie locorégionale et une prophylaxie méningée. Le rituximab a fait l'objet d'une étude randomisée dans ces lymphomes localisés (*the MINT trial*). Le bénéfice significatif de l'adjonction de rituximab en termes de survie globale en fait aussi une recommandation en première ligne²⁵.

Avant l'ère du rituximab²³, à peine 50 % des lymphomes agressifs étaient curables par chimiothérapie seule, à ce jour, avec 10 années de suivi médian, l'étude de B. Coiffier et coll. révèle toujours une supériorité significative du RCHOP-21 comparé au CHOP classique chez les patients âgés de plus de 60 ans²⁴. Depuis la publication de cette étude, ces résultats ont été confirmés par d'autres groupes mais aussi chez des patients de moins de 60 ans.

Les études comparant RCHOP-21 et RCHOP-14 n'ont pas révélé de bénéfice chez les patients âgés mais bien chez les patients de moins de 70 ans²⁶.

Chez les jeunes avec un IPI-1, le protocole R-ACVBP (tableau 8) s'est avéré supérieur au R-CHOP 21 x 8 (ASH 2010). Pour les patients avec IPI-0 aucune prophylaxie n'est recommandée. Quand le lymphome est plus avancé (IPI 2-3), le protocole R-ACVBP est supérieur au R-CHOP 21 (GELA LNH98-3B and LNH 03-3B). La prophylaxie avec 3 méthotrexate en IV pourrait être plus efficace que la prophylaxie intrathécale (ASH2010).

L'étude du GELA - dans laquelle 541 patients en RC après 4 cures d'induction sont randomisés entre consolidation par chimiothérapie ou autogreffe de cellules souches - est la première à démontrer un bénéfice en survie (65 *versus* 52 %) globale (?) et en survie sans rechute (59 *versus* 39 %)²⁷ mais uniquement dans le groupe avec 2 ou plusieurs facteurs

Tableau 8 : Principaux protocoles de chimiothérapie de première intention des lymphomes à grandes cellules.

1. R-CHOP			
Rituximab	375 mg/m ²	IV	J1
Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV	J1
Doxorubicine	50 mg/m ²	IV	J1
Vincristine	1,4 mg/m ²	IV	J1
Prednisone	40 mg/m ²	PO	J1-J5
2. R-ACVBP			
Rituximab	375 mg/m ²	IV	J1
Doxorubicine/Adriamycine	75 mg/m ²	IV	J1
Cyclophosphamide	1.200 mg/m ²	IV	J1
Vindésine	2 mg/m ²	IV	J1 et J5
Bléomycine	10 mg	IV	J1 et J5
Prednisone	60 mg/m ²	PO	J1 à J5
Mtx IT	12 mg	IT	J1
4 cycles avec intercycle de 2 semaines suivi de consolidation (IFO-VP16-MTX-ARA-C) - (MTX 3 g/m ² : semaines 10 et 12) et (IFO 1,5 g/m ² + VP16 : 300 mg/m ² : semaines 14, 16, 18 et 20) et (ARA-C 100 mg/m ² SC x 4 jours : semaines 21 et 23)			
3. EPOCH			
Etoposide	50 mg/m ²	IVC	J1 à J4
Doxorubicine	10 mg/m ²	IVC	J1 à J4
Vincristine	0,4 mg/m ²	IVC	J1 à J4
Prednisone	60 mg/m ²	PO	J1 à J5
Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV	J5

Tableau 9 : Principaux schémas de “ salvage therapy ”.

1. ICE	Ifosfamide (+ Mesna)	5 g/m ²	IVC	J2	AUC = 5
	Carboplatine	800 mg	IV	J2	
	Etoposide	100 mg/m ²	IV	J1 à J3	
	± Rituximab	375 mg/m ²	IV	J-1	
2. DHAP	Cisplatine	100 mg/m ²	IVC	J1	
	AraC	2 g/m ² /12 h	IV	J2	
	Dexaméthasone	40 mg	IV	J1 à J4	
	± Rituximab	375 mg/m ²	IV	J-1	
3. ESHAP	Etoposide	40 mg/m ²	IV (1 h)	J1 à J4	
	Méthylprednisolone	250-500 mg	IV	J1 à J5	
	Cytarabine	2000 mg/m ²	IV (2 h)	J5	
	Cisplatine	25 mg/m ²	IVC	J1 à J4	
	± Rituximab	375 mg/m ²	IV	J-1	
4. R-GIFOX	Rituximab	375 mg/m ²	IV	J1	
	Gemcitabine	1.000 mg/m ²	IV	J2	
	Ifosfamide (+ Mesna)	5.000 mg/m ²	IVC	J3 ou sur 3 j (J3 à J5) si > 65 ans	
	Oxaliplatine	130 mg/m ²	IV	J3	
5. IGEV	Ifosfamide (+ Mesna)	2.000 mg/m ²	IVC	J1 à J4	
	Gemcitabine	800 mg/m ²	IV	J1 et J4	
	Vinorelbine	20 mg/m ²	IV	J1	
	Prednisolone	100 mg/j	PO	J1 à J4	

de mauvais pronostic selon l'IPI. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Santini et coll., mais toujours controversés.

Environ 50 % des patients en rechute répondront à une chimiothérapie de deuxième ligne (DHAP, ESHAP, ICE...) (tableau 9). L'étude PARMA a démontré que seuls les patients encore sensibles à la chimiothérapie de rattrapage (DHAP) doivent bénéficier d'une chimiothérapie intensive suivie d'une réinfusion de cellules souches (46 % de survie sans rechute à 5 ans dans le groupe transplanté *versus* 12 % dans le groupe traité par DHAP)²⁸. Ainsi, selon le consensus international, les patients en rechute “ chimio-sensible ” de moins de 65 ans devront-ils être traités par autogreffe de cellules souches après obtention d'une deuxième rémission. Cette étude a aussi apporté des informations en termes de pronostic concernant une éventuelle rechute ; ainsi est-il démontré que l'IPI s'applique aussi aux patients en rechute et que ce sont surtout les patients avec un IPI bas qui bénéficieront à long terme de l'autogreffe. Un autre facteur pronostique indépendant de l'IPI s'ajoute chez ces patients en rechute, c'est la durée de la première rémission. Des études récentes ont comparé divers schémas de rattrapage, combinés ou non au rituximab. L'étude CORAL du GELA n'a pas démontré de différence significative entre le RICE et le R-DHAP²⁹.

Lymphome du manteau

Les lymphomes du manteau (6 % des LNH) sont généralement reconnus comme une entité anatomoclinique de mauvais pronostic dont la survie médiane est de trois à quatre ans. Il semble toutefois

démonstré actuellement qu'un sous-groupe de LNH du manteau (low Ki-67 < 30 %, CD 23+, Pox 11+) se comporte de manière beaucoup plus indolente³⁰. Ce lymphome se caractérise par l'expression de l'antigène membranaire CD 5, CD 20, FMC7+, CD 23- et la présence de l'oncogène cycline D1. Sur le plan clinique, ces lymphomes touchent plutôt une population plus âgée et infiltrent très souvent la moelle osseuse et le sang périphérique. L'extension extranodale est fréquente, l'atteinte gastrointestinale requiert une évaluation endoscopique avec biopsies multiples. Les cas ayant un score bas (MIPI < 5) bénéficieront d'une stratégie type “ *watch and wait* ”. Les résultats de la chimiothérapie à base de doxorubicine (CHOP-like) restent décevants à long terme. Les combinaisons à base de cisplatine ou de fludarabine améliorent le taux de rémissions complètes. Dreyling et d'autres ont démontré le bénéfice de l'autogreffe de cellules souches en première rémission³¹⁻³³. Les résultats du groupe IWGMCL ont confirmé récemment la supériorité de 6 cures CHOP/DHAP suivies d'une autogreffe (ASCT) *versus* CHOP+ASCT (ASH 2010). Les hautes doses de cytarabine semblent être le médicament essentiel dans le traitement du lymphome du manteau.

Le rôle de l'immunothérapie (interféron, anti-CD 20) en maintenance fait toujours l'objet d'une étude internationale qui devrait nous aider à préciser les recommandations thérapeutiques. Ces lymphomes sont également sensibles à la radiothérapie et la RIT. L'effet GVL est également démontré dans ce sous-groupe (cf. plus loin).

Différents centres testent le bortezomib (réponses objectives 33 %) et la lenalidomide

(41-53 %) pour traiter les rechutes. Le temsirolimus, un inhibiteur de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) montre une réponse globale de 38 % avec une réponse rapide entre 1 et 8 mois (médiane 1 mois)³⁴.

Lymphomes lymphoblastiques et Burkitt

Différents lymphomes appartiennent au groupe des lymphomes de très haute malignité : les lymphomes lymphoblastiques T ou B, les lymphomes de Burkitt, les lymphomes de l'adulte associés à l'HTLV, et les lymphomes EBV + post transplantation (PTLD). Ces lymphomes ont un tropisme marqué pour le système nerveux central et sont souvent traités selon des protocoles plus intensifs avec prophylaxie du SNC.

Les lymphomes de Burkitt se caractérisent par la translocation du gène C-MYC sur le chromosome 8 et malgré trois présentations cliniques reconnues (endémique, sporadique et associée aux immuno-dépresseurs), le traitement reste similaire.

Avant de débuter le traitement, il est important d'estimer la masse tumorale (LDH, PET/CT), l'infiltration médullaire (par biopsie osseuse) et l'infiltration du système nerveux central. Il faudra également tenir compte de l'association avec le VIH, les comorbidités cardiaques, l'âge du patient avant de prendre une décision thérapeutique.

Les recommandations thérapeutiques ne sont pas encore clairement établies mais il existe un consensus pour utiliser des schémas intensifs courts (CODOX M/IVAC, Hyper CVAD) associés à du rituximab et une prophylaxie intrathécale (méthotrexate) éventuellement suivis d'une autogreffe de cellules souches dans les hauts risques de rechute. Les schémas les plus modernes permettent d'obtenir des rémissions complètes de l'ordre de 80 à 100 % et des survies globales de 50 %^{35,36}.

Les lymphomes associés au VIH sont traités par de hautes doses de chimiothérapie (EPOCH) avec rituximab si le traitement antiviral est efficace (CD 4 > 200/microl).

Lymphomes agressifs chez les patients âgés

Plus de 50 % des patients porteurs de lymphomes non hodgkiniens ont 60 ans et plus alors qu'un âge > 60 est un des facteurs de l'IPI. On utilise le IPI adapté (aaIPI) avec trois facteurs pronostiques : LDH, performance status et stade. Ces patients ont souvent des fonctions vitales (rénale, pulmonaire, cardiaque...) altérées ainsi qu'une réserve médullaire plus pauvre compromettant l'administration de doses optimales de chimiothérapie. Toutefois, si " l'évaluation gériatrique " du patient est satisfaisante, des traitements de type R-CHOP induisent le même taux de RC et de survie globale que chez des patients plus jeunes. L'addition de facteurs de croissance (G-CSF) est recommandée par les *guidelines* de l'ASCO et de l'EORTC pour réduire les neutropénies fébriles, mais

aussi maintenir le rapport dose/intensité de la chimiothérapie. La radiothérapie n'est pas utile dans les stades localisés avec IPI = 0.

Dans l'étude Ricover 60, le RCHOP-14 s'est révélé supérieur au CHOP-14 en termes de survie globale et survie sans rechute³⁷, mais le RCHOP-14 n'est pas supérieur au RCHOP-21 (ASH2009). Pour les patients chez qui la fonction cardiaque ne permet plus les anthracyclines, des schémas combinant chlorambucil, étoposide, procarbazine et prednisone sont une alternative intéressante. Ils peuvent se donner sous une forme orale, ce qui est un autre avantage. Il n'est pas recommandé de substituer la doxorubicine par la mitoxantrone sauf si les comorbidités cardiaques l'imposent. L'étoposide reste une alternative chez les patients avec une pathologie cardiaque.

Lymphomes du système nerveux central

Les lymphomes du système nerveux central (SNC), indépendamment des lymphomes associés à l'HIV ou des PTLD, sont le plus souvent des lymphomes agressifs de type B. Il est indispensable d'utiliser des drogues qui passent la barrière hémato-méningée comme le méthotrexate ou la cytosine-arabine de hautes doses. L'approche de De Angelis et coll. a ainsi permis d'améliorer la survie à 5 ans de 10 à 30 %³⁸. Le rôle de la radiothérapie combinée est aujourd'hui controversé vu la neurotoxicité importante de ces traitements combinant méthotrexate et radiothérapie et l'absence d'affirmation du bénéfice de la radiothérapie. Le rôle du rituximab n'a pas été étudié dans les essais randomisés.

Lymphomes T périphériques

Les lymphomes T périphériques représentent 15 % des lymphomes non hodgkiniens et restent des lymphomes particulièrement difficiles à maintenir en rémission complète à long terme²⁰. Le rôle des anticorps monoclonaux (anti-CD 52 = MabCampath®) est toujours en cours d'évaluation mais seulement 50 % des LNH T périphériques expriment cet antigène. Vu l'absence de lignes directrices, on utilise le traitement standard ACVBP ou CHOP-14 suivi par une autogreffe, et éventuellement une allogreffe de cellules souches, qui pourrait induire des rémissions complètes de longue durée³⁹. De nouvelles drogues (HDAC inhib., FT inhib., IMiDs, etc.) seront bientôt évaluées en combinaison avec la chimiothérapie.

ROLE DE LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES ALLOGENIQUES

La moitié des lymphomes agressifs étant guéris par chimiothérapie, l'allogreffe de cellules souches a toujours été réservée à des patients réfractaires ou en rechute. Comme pour l'autogreffe (étude PARMA), le statut de la maladie avant allogreffe influence significativement le pronostic. Quatre études randomisées ont comparé allogreffe et autogreffe (trois études rétrospectives). Seule une étude semble montrer

un bénéfique en termes de survie sans rechute après allogreffe, mais ce bénéfique se perd en survie globale en raison des nombreuses complications fatales de l'allogreffe⁴⁰. L'étude prospective de Ratanatharon et coll. a mis en évidence l'effet " *graft-versus-lymphoma* " (GVL) avec une différence significative en termes de progression de la maladie après autogreffe (69 % *versus* 20 %) autant chez le patient chimiosensible (60 % *versus* 18 %) que chez les patients résistants (87 % *versus* 18 %). Toutefois, l'effet GVL serait surtout présent dans les lymphomes folliculaires et les lymphomes du manteau⁴¹.

L'allogreffe est probablement le traitement qui offre le plus de perspectives curatives car il existe, sans aucun doute, un effet " *graft-versus-lymphoma* " ⁴². La mortalité directement liée l'allogreffe classique peut dépasser 30 % . Toutefois, la politique thérapeutique déjà appliquée à la leucémie myéloïde chronique - à savoir ne pas attendre la résistance du lymphome pour envisager l'allogreffe - et les nouvelles modalités de greffes non myéloablatives vont permettre de réduire cette mortalité et vraisemblablement guérir un plus grand nombre de malades.

MESSAGES CLES POUR LE CLINICIEN

- La prise en charge des lymphomes non hodgkiniens nécessite une approche multidisciplinaire : anatomopathologie, morphologie, cytométrie de flux, biologie moléculaire, médecine nucléaire, radiologie et hématologie clinique.
- Les lymphomes CD 20+ bénéficient de l'association chimiothérapie + rituximab. Le traitement de maintenance par le rituximab a été prouvé en termes de survie sans rechute dans les lymphomes folliculaires
- Deux formes de lymphome du manteau ont été identifiées : une forme indolente qui peut être traitée selon le protocole des lymphomes de bas grade et une forme agressive pour laquelle les hautes doses de cytarabine et les dérivés de platine sont les drogues essentielles.
- L'allogreffe est nécessaire chez les patients en rechute précoce après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL *et al.* : WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC, 2008
2. Seam P, Juweid ME, Cheson BD : The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007 ; 110 : 3507
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME *et al.* : Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 579-86
4. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR *et al.* : A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 987-94
5. Federico M, Bellei M, Marcheselli L *et al.* : Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2 : a new prognostic index for

follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4555

6. Hoster E, Dreyling M, Klapper W *et al.* : A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008 ; 112 : 2583
7. MacManus MP, Hoppe RT : Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma ? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1282-90
8. Horning SJ, Rosenberg SA : The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 1471-5
9. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N *et al.* : Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1608-14
10. Czuczman MS, Grillo-Lopez AI, White CA *et al.* : Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 268-76
11. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P *et al.* : Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4579-86
12. Herold M, Haas A, Srock S *et al.* : Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma : an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1986-92
13. Hiddeman W, Kneba M, Dreyling M *et al.* : Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone : results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005 ; 106 : 3725-32
14. Salles G, Mounier N, de Guibert S *et al.* : Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients : results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008 ; 112 : 4824-31
15. Morschhauser F, Brice P, Fermé C *et al.* : Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma : results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5980-87
16. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP *et al.* : Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma : results from a Multicenter Study. *Cancer* 2010 ; 116 : 106-14
17. Gribben JG : How I treat indolent lymphoma. *Blood* 2007 ; 109 : 4617-26
18. Magni M, Di Nicola M, Devizzi L *et al.* : Successful *in vivo* purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma : evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood* 2000 ; 96 : 864
19. Thieblemont C, Coiffier B : Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1916
20. Vose JM : Peripheral T cell non Hodgkin's Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008 ; 22 : 997-1005

21. Reyes F, Lepage E, Ganem G *et al.* : ACVBP *versus* CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1197
22. Armitage JO : How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007 ; 110 : 29
23. Fisher R, Gaynor E, Dahlborg S *et al.* : Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1002
24. Coiffier B, Feugier P, Mounier N *et al.* : Long term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor risk patients. *Blood* 2010 ; 116 : 2040-5
25. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A *et al.* : CHOP-like chemotherapy plus rituximab *versus* CHOP like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large - B-cell lymphoma : a randomised controlled trial by the Mabthera International Trial Group. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 : 379
26. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M *et al.* : Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas : results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004 ; 104 : 626
27. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C *et al.* : Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma : updated results of the prospective study LNH87-2. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1131-7
28. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A *et al.* : Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1540-5
29. Gisselbrecht C : Use of Rituximab in diffuse large B-cell lymphoma in the salvage setting. *Br J Haematol* 2008 ; 143 : 607-21
30. Determan O, Hoster E, Ott G *et al.* : Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy : results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008 ; 111 : 2385-7
31. Lenz G, Dreyling M, Hoster E *et al.* : Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma : results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1984-92
32. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A *et al.* : Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with *in vivo*-purged stem cell rescue : a non randomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008 ; 112 : 2687
33. Murali S, Winton E, Walker EK *et al.* : Long-term progression-free survival after early autologous transplantation for mantle-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2008 ; 42 : 529-34
34. Witzig TE, Geyer S, Ghobrial I *et al.* : Phase II Trial of Single-Agent Temsirolimus (CCI-779) for Relapsed Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5347-56
35. Mead GM, Barrans SL, Qian W *et al.* : A prospective clinicopathological study of dose modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 2008 ; 112 : 2248
36. Song KW, Barnett MJ, Gascoyne RD *et al.* : Haematopoietic stem cell transplantation as primary therapy of sporadic adult Burkitt lymphoma. *Br J Haematol* 2006 ; 133 : 634
37. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M *et al.* : Six *versus* eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B+ cell lymphomas : a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 105
38. De Angelis LM : Current management of primary central nervous system lymphoma. *Oncology* 1995 ; 9 : 63-78
39. Corradini P, Tarella C, Zallio F *et al.* : Long-term follow up of patients with peripheral T cell lymphomas treated up-front with high dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006 ; 20 : 1533
40. Ratanatharom V, Uberti J, Karanes C *et al.* : Prospective comparative trial of autologous *versus* allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994 ; 84 : 1050-5
41. Van Besien K, Sobocinski KA, Rowlings PA *et al.* : Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. *Blood* 1998 ; 92 : 1832-6
42. Thomson KJ, Morris EC, Bloor A *et al.* : Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 426-32

Correspondance et tirés à part :

D. BRON
 Institut Jules Bordet
 Clinique d'Hématologie
 Boulevard de Waterloo 121
 1000 Bruxelles
 E-mail : dbron@ulb.ac.be

Travail reçu le 24 juin 2010 ; accepté dans sa version définitive le 8 février 2011.